Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. A. Dietrich

Leberzirrhose und Leberkrebs

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Bernhard Zoller

aus Tuttlingen

1937

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Dietrich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber den Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und primärem Leberkrebs und über den Ausgangspunkt der Krebsbildung bestanden seit jeher die verschiedensten Ansichten. Siegenbeck van Heukelom hält das Zusammentreffen von Leberzirrhose und Krebs für rein zufällig und billigt der Zirrhose nur gestaltenden Einfluß zu. Ribbert dagegen will den Leberkrebs dadurch erklärt wissen, daß eben durch die Leberzirrhose einzelne Leberzellen abgeschnürt werden, die dann, dem wachstumsregelnden Einfluß des Mutterbodens entzogen, Ausgangspunkt für eine selbständige Wucherung werden. Diese Herleitung begreift eine vielfältige Entstehung in sich. Bei Leberkrebsen Jugendlicher dagegen wird allgemein eine verlagerte Keimanlage angenommen. (Yamagiva, Herxheimer.) Ueber die Herkunft der Geschwulstzellen gehen die Meinungen wieder auseinander. Fischer nimmt für die Mehrzahl der Fälle die Gallengänge als Ausgangspunkt an, auch wenn leberzellähnliche Zellen entstehen. Wegelin findet aber auch das Auftreten von Kanälen und Schlauchformen mit der Annahme vereinbar, daß die Geschwulst aus Leberzellen entstehe. Von anderen werden beide Herkunftsmöglichkeiten nebeneinander anerkannt. Die Franzosen Brault und Legry schreiben, für den primären Leberkrebs sei in erster Linie bezeichnend, daß er an Ort und Stelle durch unmittelbare Epithelumwandlung aus den Leberbälkchen entstehe. Ribbert aber sagt, daß nur aus sich selbst heraus das Wachstum der Geschwulst fortschreite und niemals angrenzende Leberzellen zu Geschwulstzellen werden.

Alle diese Fragen sind sehr schwer zu entscheiden, wenn es sich um fortgeschrittene Fälle handelt. Es finden sich noch nirgends die ersten Anfangsbilder beschrieben, die hier einen Einblick in die Entstehung gewähren würden. Anschließend sollen vier Fälle besprochen werden, von denen der eine (Fall 4) zwar auch ein schon weiter fortgeschrittenes Gewächs aufweist, das von den Gallengängen stammt. Die drei andern Fälle sind teilweise noch im allerersten Anfangszustand der Krebsbildung

begriffen. Sie werden deshalb für sich zusammengestellt und beschrieben. — Die Untersuchung erfolgte in allen Fällen so, daß aus jeder Leber an verschiedenen Stellen eine Anzahl von Stücken entnommen wurden. Diese Blöcke wurden in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Zur Beobachtung der Bindegewebswucherung wurden Schnitte nach van Gieson gefärbt. —

Fall 1. F. H., Bierbrauer, 59 Jahre alt. (Sekt.-Nr. 16/36.)

Klinische Diagnose: Leberzirrhose, Aszites. Präurämie, Zystitis, Kreislaufschwäche.

Anatomische Diagnose: Grobknotige Leberzirrhose mit zahlreichen adenomartigen Regeneraten und Vergrößerung der Leber (3000 g). Milzvergrößerung (475 g). Aszites (4 Liter). Verwachsungen des Netzes mit der Leber. Ikterus. Lungenödem.

Sektionsbefund: Keine Oedeme. Hautfarbe deutlich ikterisch, besonders an den Skleren. In der Bauchhöhle 4 Liter einer gelben, leicht getrübten Flüssigkeit. Das Netz ist nach oben geschlagen und mit dem rechten Leberlappen verwachsen. Die Gallenwege sind durchgängig, nicht erweitert, von normalem Bau (Auszug aus dem Sektionsprotokoll).

Makroskopischer Befund: Das in Formalin aufbewahrte Organ ist etwas vergrößert. Der Ueberzug der Leber ist glatt und glänzend. Die Oberfläche ist höckrig: im Bereich des linken Lappens und des untern Teils des rechten Lappens mehr feinhöckrig, rechts oben mehr grobhöckrig. Auf dem Durchschnitt ist Bindegewebsvermehrung erkennbar, besonders im linken Lappen. Die Lebergewebsinseln sind etwa linsengroß. Während dies im linken Lappen der einzige Befund ist, zeigt sich der rechte Lappen durchsetzt von grünlichen Knoten von Linsen- bis Walnußgröße. Gelegentlich schließen sich kleine Knoten zu größeren Paketen zusammen. Die einzelnen Knoten und Pakete sind gegen die Umgebung scharf abgegrenzt.

Mikroskopischer Befund: Sämtliche Schnitte zeigen eine starke Zirrhose. Im Bereich der Leberzellinseln sind die Bindegewebszüge sehr breit und stark von Rundzellen durchsetzt. In andern Teilen der Leber trennen nur ganz schmale Bänder die einzelnen Knoten. Die Leberzellinseln sind am Rande von zahlreichen gallengangsähnlichen Gebilden umsäumt. Ganze Haufen solcher Bildungen finden sich an manchen Stellen

der breiten Bindegewebsbalken, ohne daß ein Zusammenhang mit den benachbarten sprossenden, echten Gallengängen zu beobachten wäre. Besonders an solchen Stellen ist die Rundzelleinlagerung sehr stark ausgeprägt. In vielen Leberzellinseln liegen, meistens etwas randständig, Haufen dunklerer Zellen. Diese Zellen gleichen durchaus den Leberzellen, sind aber kleiner, unregelmäßig, oft mit größeren Kernen. Ihre Form ist vielgestaltig, die Lage regellos, sodaß keine Anordnung in Bälkchen mehr zu erkennen ist. Gelegentlich liegen nur wenig solcher Zellen beisammen. Andernorts bilden sie größere Knoten, die das umgebende Lebergewebe verdrängen. Die Abgrenzung ist deutlich, aber nicht durch eine bindegewebige Kapsel bezeichnet. Verschiedentlich scheint es, als bestünde ein unmittelbarer Uebergang zwischen Leber- und Adenomzellen. Während das verdrängte Lebergewebe in einzelnen Fällen den Adenomknoten noch als schmales Band umgibt, sind andere Bezirke restlos von großen Adenomknoten eingenommen, die durch schmale Bindegewebsstreifen von einander getrennt werden. Neben den Verdrängungserscheinungen zeigen die Leberzellinseln alle Zeichen eines fortschreitenden Zerfalls. Vielfach sind alle Lücken zwischen den Leberzellbalken von Blutungen erfüllt. Vor allem in der Umgebung größerer Adenomknoten ist meist nur noch ein formloses Trümmerfeld vorhanden. Die Adenomknoten selbst bieten verschiedene Bilder. Sobald sie etwas größeren Umfang erreichen, beginnt in der Mitte wieder der Zelluntergang. Viele Knoten sind von bindegewebigen Faserbündeln durchzogen. Sind in den kleinen Knoten die Zellen vorwiegend dicht gedrängt, so entstehen jetzt weite Zwischenräume, die von abgestorbenen Massen ausgefüllt werden. In den Randgebieten bilden sich Zellzusammenstellungen, die an Gallengangsquerschnitte denken lassen. Die Zellen sind hier teilweise noch dunkler gefärbt, die Kerne noch größer, sodaß die Zellen mehr den Gallengangsepithelien ähnlich sehen. Eine Beteiligung der Gallengänge in dem umgebenden Bindegewebe ist aber nirgends zu erkennen. Gallenfarbstoff ist überall reichlich abgelagert, in den Leberzellinseln, wie in den Zerfallsmassen der größeren Adenomknoten. Das Wachstum der Adenome ist ausnahmslos verdrängend, ein

Durchdringen von Lebergewebe, Bindegewebe, oder gar ein Eindringen in Gefäße ist nirgends zu beobachten.

Fall 2. K. L., Metzger, 65 Jahre alt. (Sekt. Nr. 278/35.)

Klinische Diagnose: Leberzirrhose nach Potatorium, kombiniert mit Myodegeneratio cordis. Kreislaufschwäche. Versagen des rechten Ventrikels. Zyanose. Hypostatische Pneumonie.

Anatomische Diagnose: Leberzirrhose mit Leberkarzinom. Mesaortitis luica. Zuckergußmilz. Leberzirrhose mit großem Tumor des rechten Leberlappens (Leberzellkarzinom) und mehrfachen kleinen metastatischen Tumoren in der Leber.

Sektionsbefund: Guter Ernährungszustand. In der Bauchhöhle finden sich nur wenig ccm einer klaren gelblichen Flüssigkeit. Ueberzug der Därme überall glatt und glänzend. Die Leber erscheint sehr stark vergrößert und zeigt eine feinhöckrige Oberfläche. Sie reicht drei Querfinger unter den rechten Rippenbogen herab. An der Oberfläche fallen markstückgroße, etwas vorgewölbte Bezirke auf. Die Schnittfläche ist von brauner Farbe. Sie ist durch kräftige, bindegewebige Septen in grobknotige, polygonale Bereiche aufgeteilt. Die Konsistenz der Leber ist ziemlich fest. Im rechten Lappen an der Zwerchfellkuppe findet sich ein kindskopfgroßer Herd, der braungraue, zerfallende Gewebsmassen enthält. Vom übrigen Lebergewebe ist der Tumor durch eine Bindegewebskapsel abgetrennt. Auf der Schnittfläche finden sich außerdem multiple, etwa pfennig- bis markstückgroße, gelbliche, weiche, umschriebene Herde, deren markiges Gewebe sich etwas über die Schnittfläche erhebt. Das übrige Lebergewebe zeigt auf dem Schnitt eine unregelmäßige Knotenbildung. Es ist kein normaler Läppchenbau zu erkennen (Auszug aus dem Sektionsprotokoll).

Makroskopischer Befund: Das in Formalin aufbewahrte Organ hat eine kleinhöckrige Oberfläche. Der rechte Lappen ist zum größten Teil von einer glattwandigen, vorspringenden Geschwulst von mehr als Faustgröße eingenommen. Auf dem Schnitt zeigt sich die Geschwulst von einer bindegewebigen Kapsel scharf begrenzt. Der Inhalt läßt einige Bindegewebszüge erkennen, die Hauptmasse ist zerfallendes, absterbendes Gewebe mit großen Hohlräumen. Das umgebende Gewebe erscheint zusammengedrückt. Die übrige Leber zeigt eine starke, gleichmäßige Zirrhose. In der untern Hälfte ragen zwischen den Bindegewebsstreifen linsengroße Knötchen etwas über die Schnittfläche empor. Im untern Drittel der Vorderseite liegt an der Oberfläche ein walnußgroßer Knoten mit bröckligem Inhalt. Sonst besteht gleichmäßige Zirrhose. Die obern Teile bieten ein unregelmäßiges Bild durch die Einlagerung von

linsen- bis walnußgroßen Knoten. Die Knoten sind jeweils in sich abgekapselt und enthalten ein bröcklig zerfallendes Gewebe. Im obern Teil erweisen sich auch die Gefäße von dichten Massen ausgefüllt, die heller sind als das umgebende Lebergewebe. Grünfärbung durch abgelagerten Gallenfarbstoff besteht nur in dem einen Knoten im untern Drittel des rechten Lappens.

Mikroskopischer Befund: In allen Teilen der Leber besteht eine ausgedehnte Zirrhose. Besonders dicht ist das Netz der bindegewebigen Züge in der Umgebung zahlreicher Adenomknoten. Diese Knoten finden sich in der ganzen Leber verstreut, von Linsen- bis zu Walnußgröße. Sie sind ausnahmslos aus Zellen zusammengesetzt, die nach Farbe, Bau und Anordnung den Leberzellen ähnlich sehen. Die Zellen sind verschieden groß, die meisten kleiner als regelrechte Leberzellen. Vereinzelt kommen Riesenzellen mit mehreren Kernen vor. Die Zellkerne sind außerordentlich vielgestaltig und wie der Zelleib meistens etwas dunkler gefärbt als das umgebende Lebergewebe. Vielfach sind Kernteilungsbilder zu beobachten. Die Anordnung folgt teilweise noch dem Bauplan eines Leberzellbälkchens. Meistens bestehen die Knoten aber aus einer formlosen Masse ungeordneter Zellsäulen und Zellhaufen. Am Rande der Knoten sind die Zellen am besten erhalten. Der Mitte zu mehren sich die Zellen, deren Kerne blaß, deren Zelleib gekörnt und deren Zellgrenzen verwaschen sind. Dieser Zelluntergang geht vielfach bis zur Bildung einheitlich durchscheinender Tropfen. Die Mitte der Knoten ist meist von gestaltlosen, körnigen Massen erfüllt. Gallenfarbstoff findet sich nirgends in den Knoten abgelagert. Die Abgrenzung ist in der Mehrzahl sehr gut in Gestalt breiter, dichter Bindegewebskapseln. Nur an ganz wenigen Stellen ist zu sehen, wie die Adenomzellen zwischen die Bindegewebszüge der Kapsel eindringen, sie auffasern und auseinanderdrängen, um dann hinter solchen Durchbruchstellen einen neuen Adenomknoten zu bilden. An ganz wenigen Stellen tritt das Gewebe des Knotens unmittelbar den Leberzellen gegenüber. Ein paarmal taucht unvermittelt in einer Leberzellinsel ohne alle Abgrenzung ein Haufen dunklerer Zellen auf, von der Art wie sie die Knoten

zusammensetzen. Auch vereinzelte Geschwulstpröpfe in Blutgefäßen sind zu beobachten. Daß im allgemeinen das Wachstum verdrängend ist, erhellt aus der Einwirkung auf das umgebende, lebende Lebergewebe. Schon innerhalb der Knoten sind die Zellen entlang der begrenzenden Kapsel vielfach zu flachen Spindeln gepreßt. Vor allem aber sind in einem ziemlichen Umkreis um den Knoten alle Leberläppchen zu schmalen, halbmondförmigen Gebilden zusammengedrängt. Die Leberzellen selbst verhalten sich verschieden. Großenteils sind sie noch durchaus regelrecht in Anordnung, Gestalt und Bau, bei ungestörter Tätigkeit. An andern Stellen aber ist reichlich Gallenfarbstoff in den Leberzellen abgelagert, die alle Bilder eines fortschreitenden Zerfalls aufweisen. Manche Läppchen enthalten am Rande zahlreiche Fettröpfchen. Ist der Läppchenbau derart in manchen Teilen noch erhalten, so finden sich dagegen auch Bezirke, in denen das Bindegewebe stärker wuchert. Hier liegen vielfach kleinere Gruppen oder auch einzelne Leberzellen abgesprengt zwischen den Bindegewebsstreifen. Oft sind auch größere Leberzellverbände so reichlich von Fasern durchzogen, daß der regelrechte Läppchenaufbau verloren geht. Die breiteren Bindegewebsbänder enthalten vielfach gallengangsähnliche Gebilde, die unmittelbar am Umfang der Leberzellinseln liegen. An manchen Stellen entstehen aus diesen Bildungen ganze Nester, besonders im Bereich größerer Bindegewebsplatten, jedoch ohne jegliche Beteiligung der echten Gallengänge. Wo sich diese gallengangsähnlichen Gebilde finden ist auch immer das Gewebe stark mit Rundzellen durchsetzt.

Fall 3. K. H., Fuhrmann, 56 Jahre alt. (Sekt. Nr. 386/34.)

Klinische Diagnose: Leberzirrhose oder Tumor. Ikterus. Nephritis.

Anatomische Diagnose: Leberzirrhose mit multiplen Leberkarzinomen. Cholezystitis. Cholangitis. Stauungsikterus. Pigmentierte Leberzirrhose mit starker Neigung zur Bildung von Regeneraten. Erweiterung der intra- und extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase. Hyperplasie der Milz. Starker allgemeiner Ikterus. Hypostase und Oedem der Lunge.

Sektionsbefund: Guter Ernährungszustand. Die Haut ist grünlichgelb. In der Bauchhöhle finden sich 1400 ccm klare gelbbraune Flüssigkeit. Die Lage der Därme ist regelrecht. Die Serosa ist überall

glatt und spiegelnd. Keine Verwachsungen. Die Leber reicht nicht über den Rippenbogen. Die Gallenblase ist stark vergrößert und tritt stark hervor. Die Oberfläche der Leber ist stark höckrig. Im rechten Leberlappen fühlt man eine apfelgroße Erhebung. Der Leberrand zeigt Einkerbungen (Auszug aus dem Sektionsprotokoll).

Makroskopischer Befund: Die in Formalin aufbewahrte Leber ist vergrößert. Ihr Ueberzug ist glatt und glänzend. Die Oberfläche ist fein- und grobhöckrig. Auf dem Schnitt ist die ganze Leber in zahlreiche gelbliche bis grüne Felder eingeteilt, die von dichten, grauen Bindegewebszügen umgeben sind. Die Leberzellinseln sind stecknadelkopf- bis linsengroß. Die ganze Schnittfläche ist übersät von dunkelgrünen Knoten von Stecknadelkopfgröße bis zur Größe einer Walnuß. Diese Knötchen sind gegen die Umgebung gut abgegrenzt. Im vordern, oberen Drittel des rechten Leberlappens findet sich ein apfelgroßer Knoten von gelblicher Farbe, zum Teil von krümeligen Massen erfüllt, die kleine Höhlen einschließen. Die Beschaffenheit dieses Knotens ist derb. Im linken Unterlappen liegt ein pflaumengroßer Knoten von weicher Beschaffenheit, der gegen die Umgebung schlecht abgegrenzt ist. Das benachbarte Gewebe ist zusammengepreßt. Es ist Einwachsen in die Gefäße zu beobachten. Die Gallengänge sind weit und derbwandig.

Mikroskopischer Befund: Auf allen Schnitten ist das Bild bestimmt durch Knoten bis zur Größe einer Haselnuß. Diese Knoten bestehen aus Zellen, die den Leberzellen ähnlich sehen. Sie sind aber kleiner, vielgestaltig, die Kerne vielfach so groß, daß vom Zelleib nur ein schmaler Saum übrigbleibt. Viele Kernteilungsbilder sind zu beobachten, dazu vereinzelte Riesenzellen. Das Gewebe stellt ein lockres, regelloses Gefüge dar, das sich aus unregelmäßigen Zellsäulen- und inseln zusammenstellt, teilweise auch Gefäße führt. Die Zwischenräume sind von Blut und Zelltrümern erfüllt oder auch leer. In der Mitte der Knoten herrscht Zelluntergang und Zerfall. Stellenweise bilden sich einheitlich durchscheinende Tröpfchen. Ueberall ist sehr reichlich Gallenfarbstoff abgelagert. Ursprünglich sind diese Knoten von einer derben Bindegewebskapsel umgeben. Aber an manchen Stellen ist eindringendes Wachstum

zu beobachten, in der Weise, daß die Kapsel aufgefasert wird, die Geschwulstzellen sich zwischen die einzelnen Bindegewebsfasern drängen und neue, halbmondförmige Knoten bilden. Sehr häufig sind Gefäße zu sehen, die ganz oder teilweise durch Geschwulstpröpfe verstopft sind. Handelt es sich bei den großen Knoten um ein örtlich begrenztes, langsames, eindringendes Wachstum, so ist im Gegensatz dazu, besonders im Bereich durchwachsener Gefäße, auch eine ganz wilde, regellose Wucherung in das umgebende Lebergewebe zu beobachten. Die Geschwulstzellen sind hier noch kleiner, die Kerne noch größer und dunkler, aber doch noch deutlich leberzellähnlich. Das Lebergewebe ist in diesen Bezirken weithin zerstört, sodaß nur noch kernlose Zelleichen zwischen den Geschwulstzellreihen liegen. Im übrigen zeigt das Lebergewebe Verdrängungserscheinungen: schmale, halbmondförmige Inseln, die stark von Gallenfarbstoff durchtränkt sind. Meistens ist beginnender Zellzerfall zu bemerken. An einigen Stellen haben sich verkäsende Herde gebildet, die von einem Rundzellgürtel umgeben immer weiter um sich greifen. Auffallend ist ferner die starke Ausbildung von gallengangsähnlichen Bildungen im Bereich der Leberzellinseln. Viele Leberzellinseln sind von einem ganzen Ring solcher Gebilde umschlossen. Besonders ausgeprägt sind sie auch in der Umgebung vereinzelter, abgesprengter, im Bindegewebe liegender Leberzellen. Teilweise bilden diese Zellstränge ganze Haufen und Knoten, die ohne scharfe Begrenzung in den breiteren Bindegewebsbändern liegen. Auch bei größerer Ausbreitung findet sich aber nirgends eine Verbindung mit den echten, teilweise sprossenden Gallengängen. Neben diesen gallengangsähnlichen Gebilden ist überall das Gewebe, Bindegewebszüge und Leberzellinseln, stark von Rundzellen durchsetzt.

Wie aus der Beschreibung hervorgeht, bilden die drei angeführten Fälle eine Reihe, an der sich die Entwicklung des Leberzellkrebses in seinen verschiedenen Zuständen verfolgen läßt: über die beginnende Adenombildung (Fall 1), dem ersten Anfang eines selbständigen Wachstums (Fall 2) zum regellos wuchernden und zerstörenden Leberzellkrebs (Fall 3).

Bei allen drei Fällen handelt es sich um Männer, die mit 59, 65 und 56 Jahren annähernd in derselben Altersklasse standen. Das entspricht durchaus den Befunden Eggels oder der neueren Zusammenstellung von Herxheimer, die bei sehr umfangreichem Stoff eine überwiegende Beteiligung des männlichen Geschlechts und des höheren Alters beobachteten. Den Fällen ist gemeinsam, daß die Leber mehr oder weniger vergrößert ist und auf dem Durchschnitt starke Wucherung des Bindegewebes zeigt. Jedesmal ist vorwiegend der rechte Lappen befallen. Ebenso bestanden überall Stauungserscheinungen im Bereich der Bauchhöhle. Die Milz war stets in Mitleidenschaft gezogen. Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle und Gelbfärbung der Haut fand sich bei Fall 1 und 3. Fall 2 ließ diese beiden Zeichen vermissen, die sonst in einem großen Hundertsatz der Fälle ausgeprägt sind. Die Gallenwege sind erst bei dem am weitesten fortgeschrittnen Fall 3 verändert. Ueber die Entstehung der Leberzirrhose ist eine Angabe nur bei Fall 2 gemacht, wo starke Trunksucht bestand.

Als Gegenäußerung des Lebergewebes auf die zunehmende Wucherung des Bindegewebes zeigen sich zwei Erscheinungen. Die eine Abhilfe besteht darin, daß die Masse des überlebenden Lebergewebes nach Möglichkeit vermehrt wird: die Leberzellen an sich werden größer und die Leberzellinseln versuchen, sich auszudehnen. Soweit es die Bindegewebszüge erlauben, bleibt dabei der regelmäßige Aufbau des Leberläppchens erhalten. Nur sind die einzelnen Zellen blasser und durch ihre Vergrößerung erscheinen die Zellbalken merkwürdig verquollen. Das vorher lockere Gewebe ist nun lückenlos durch das umschnürende Bindegewebe zusammengepreßt. Daß in diesem Zustand auch Blutversorgung und Tätigkeit der Zellen nicht mehr in Ordnung sind, zeigt die grünliche Färbung durch gestauten Gallenfarbstoff. Besonders von der Mitte der Leberzellinseln ausgehend tritt vielfach Gewebsuntergang ein, als Ausdruck teils der Gallenstauung, teils der gestörten Blutversorgung.

Die andre Möglichkeit zur Wiederherstellung des Gleichgewichts ist der Aufbau von ergänzendem, neuem Lebergewebe in Gestalt von Adenomen. Dabei erfolgen die ersten Veränderungen inmitten einer Leberzellinsel, die im übrigen noch ganz geordneten Aufbau zeigen kann (Fall 1). Zuerst fällt

in dem geschwollenen, zusammengedrängten Lebergewebe eine Gruppe von wenigen Zellen auf, die sich durch dunklere Färbung von der Umgebung abhebt. Die Kerne besonders sind viel dunkler gefärbt als in regelrechten Leberzellen und weisen auch Kernteilungsbilder auf. Die Zellen gleichen zwar durchaus den Leberzellen, sind aber meist kleiner, gelegentlich auch etwas größer. Stets sind sie in Zell- und Kernform außerordentlich vielgestaltig. Ohne sinnvolle Anordnung liegen sie wahllos in Klumpen beisammen. Diese kleinsten Herde grenzen sich zum Teil sehr schlecht gegen die Umgebung ab. Es ist demnach anzunehmen, daß ihr erster Ursprung in einer einzelnen Leberzelle oder höchstens in einer ganz beschränkten Anzahl von Leberzellen lag. Es wäre denkbar, daß in einer Leberzellinsel jeweils die lebenskräftigste, leistungsfähigste, am besten ernährte Zelle oder Gruppe von Zellen durch die Ausgleichsbestrebungen des eingeengten Lebergewebes einen besonderen Wachstumsanstoß erfährt. Sicher ist, daß nur der allererste Anfang der Adenome unmittelbar auf Leberzellen zurückzuführen ist. Denn sobald der Knoten nur geringe Größe erreicht hat, ist schon eine deutliche Abgrenzung gegen das umgebende Lebergewebe erkennbar, trotzdem an vielen Stellen das Lebergewebe unmittelbar in das Adenomgewebe überzugehen scheint. Bei genauer Beobachtung und beim Vergleichen verschiedner Stellen erweist es sich aber, daß von einem solchen Uebergang nicht die Rede sein kann. Die Bilder sind vielmehr dadurch zu erklären, daß die Adenomzellen die benachbarten Leberzellen vor sich herschieben, sodaß diese eingedellt erscheinen. Oder die Adenomzellen zwängen sich zwischen die Leberzellsäulen und schließen sie ein, sodaß dadurch der Anschein erweckt wird, als wüchse der Adenomknoten durch Anlagerung und Umbau des angrenzenden Lebergewebes. In der Tat zeigen zwar die benachbarten Leberzellen Veränderungen. Aber es sind keine Veränderungen im Sinne einer Umwandlung in Adenomzellen, sondern Zeichen des beginnenden Untergangs. Das heißt, der Zelleib wird gekörnt, der Kern blasser, Zell- und Kerngrenzen werden verwaschen und verschwinden schließlich. Auf diese Weise entsteht um den werdenden Adenomknoten ein schmaler Saum, der von gestaltlosen Zelltrümmern erfüllt

ist und nur gelegentlich überbrückt wird von einzelnen Leberzellen, die nun Uebergangsbilder vortäuschen, weil sie der Zerstörung länger standgehalten haben. In Wirklichkeit wachsen die Knoten ausschließlich durch Zellteilung aus sich heraus, wie die zahlreichen Zell- und Kernteilungsbilder zeigen oder auch die vereinzelten Riesenzellen mit übergroßen oder mehrfachen Kernen, die auf unvollständige Teilung der Zelle hinweisen.

Aus der dargestellten Entstehungsweise der Adenome aus einzelnen Zellen innerhalb von Leberzellinseln geht hervor, daß diese Neubildungen gleichzeitig in großer Zahl in der ganzen Leber entstehen können, soweit sie zirrhotisch verändert ist. Eine Schädigung, eine krankhafte Veränderung der Leber ist Vorbedingung für die Adenombildung. So sind Fälle von Erkrankungen der Leber am Hundeblasenwurm (echinococcus alveolaris-cysticus) und an dem japanischen Leberegel (schistosoma japonicum) veröffentlicht worden, wo diese Schädigung Anlaß zur Ausbildung einzelner und mehrfacher Adenome gaben.

Eine Beteiligung von Gallengangssprossen bei der Entstehungsgeschichte der Adenome ist durchaus von der Hand zu weisen. Zwar enthalten die breiten Bindegewebsbänder sprossende Gallengänge. Auch in der Umgebung der Leberzellinseln finden sich gallengangsähnliche Gebilde, auf die weiter unten noch eingegangen werden soll. Nirgends aber treten weder diese Gebilde, noch die echten Sprossen in Beziehung zu den Adenomen, geschweige denn, daß sie den Ausgangspunkt für diese Neubildungen darstellten.

So wie beschrieben aus sich selbst herauswachsend, vergrößern sich die Adenomknoten mehr und mehr. Dabei lagern sich manchmal die Zellen zu Säulen zusammen, ähnlich den Leberzellbalken. Im allgemeinen werden aber nur regellose Zellhaufen gebildet, die keinerlei sinnvolle Anordnung erkennen lassen. In den Zwischenräumen liegen wenige bindegewebige Stützfasern und einzelne Blutgefäße. Das Wachstum ist ausschließlich verdrängend: die Leberzellinsel innerhalb des von Bindegewebe begrenzten Feldes wird halbmondförmig zusammengeschoben. Die einzelnen Leberzellen nehmen dabei besonders am Rande eine ganz schmale, spindelförmige Gestalt an.

Meistens sind diese Lebergewebsreste stark mit Gallenfarbstoff durchtränkt. Schreitet die Verdrängung weiter fort, so beginnen die Leberzellen abzusterben, nicht nur innerhalb des betroffnen Feldes, sondern in einem mehr oder weniger großen Umkreis, wenn der Adenomknoten größre Ausdehnung angenommen hat und auch den Kreislauf der Nachbarschaft stört.

Dabei kommen nun die schon genannten, vielumstrittnen gallengangsähnlichen Gebilde zustande. Werden diese Zellreihen als Neubildungen angesehen, so bieten sich für ihre Herleitung zwei Möglichkeiten: es handelt sich um echte Sprossen der Gallenwege in den Bindegewebsbalken (Oros; Kimball), oder aber die überlebenden Leberzellen ahmen in ihren Wucherungen den Bau von Gallengängen nach. Dietrich schreibt hiezu, daß die hirschgeweihartigen Gebilde Sprossen der Gallengangswucherungen seien, die zu geschwulstartigen Herden führen können. Er beobachtet weiter, daß sich stellenweise an den Enden die Gallengangsepithelien vergrößern, Gestalt und Kernform der Leberzellen annehmen und kleine, unregelmäßige Haufen bilden. Demgegenüber betrachtet Herxheimer die „Pseudotubuli" als Aussprossungen der Leberzellbalken. Auch Rößle hält eine Entstehung von Gallengängen aus Leberzellen für möglich.

In den vorliegenden Fällen handelt es sich aber nicht um Neubildungen, die auf die eine oder die andre Gewebsart zurückgeführt werden müssen, sondern wir haben hier die verschiednen Zustandsbilder beim A b b a u des ursprünglichen Lebergewebes vor uns. Viele Leberzellinseln sind von einem ganzen Ring solcher Gebilde umgeben (Fälle 1, 2, 3). Die Zellen sind blasser als die Leberzellen, die Kerne springen vor allem ins Auge, sodaß zunächst der Anschein von Gallengängen erweckt wird, die vom Umfang der Leberzellinseln her der Mitte zu wuchernd das Lebergewebe allmählich ersetzen. Die ringförmigen Bilder müßten also durch ein selbständiges, eindringendes Wachstum entstanden sein. Dafür ist aber keinerlei Anhalt gegeben. Es müßte ein Zusammenhang mit den Gallengängen in den Bindegewebsbalken bestehen, und es müßte dabei der Eindruck erweckt werden, als ob das Wachstum aus dem Bindegewebe in die Leberzellinseln hinein erfolge. Es müßte eine vermehrte Wachstumsneigung zu erkennen sein in

Gestalt gut ausgebildeter Zellen, die auch durch Zell- und Kernteilungsbilder und Vielgestaltigkeit ihre überstürzte Bildung dartun. Es müßte eine scharfe Abgrenzung gegen das Lebergewebe vorliegen mit Bildern von der Zerstörung der zunächstliegenden Leberzellen. Statt dessen ist zu sehen, daß die „gallengangsähnlichen Gebilde" mit ihren Zellreihen geradewegs die Leberzellbalken fortsetzen. Es besteht an allen Stellen ein unmittelbarer Uebergang der noch lebenstüchtigen Leberzellen zu jenen blassen „Zellen", die keine selbständigen Zellen im eigentlichen Sinn des Worts mehr sind, sondern nur noch Zellreste. Ihrer Herkunft entsprechend enthalten diese Zellleichen zum Teil auch Gallenfarbstoff. Der verhältnismäßig dunkle Kern ist noch am besten erhalten. Aber der blaße Zelleib ist stark gekörnt und läßt kaum mehr eine Begrenzung erkennen. Dadurch entstehen die merkwürdigsten „Zellformen", die nicht als überstürzte Neubildungen zu erklären sind, sondern als Ergebnis der Formung durch benachbarte, festere Gewebsteile. Nach dem Färbeverfahren von Holmer gelingt es, in diesen Reihen von abgestorbnen Leberzellen Gallenhaargefäße nachzuweisen. Da diese aber nach Holmers Untersuchungen ausschließlich im Zusammenhang mit Leberzellen vorkommen können, so ist auch dieser Befund als eindeutiger Hinweis auf die Herkunft der „gallengangsähnlichen Gebilde" anzusehen. Der erste Anfang dieser Entwicklung läßt sich an vielen Stellen beobachten, wo im Ganzen noch unveränderte Leberzellinseln vorliegen. Hier sieht man, wie zunächst nur an einigen wenigen Zellen am Umfang der Inseln die beschriebenen Veränderungen auftreten. Dabei ist nirgends zu beobachten, daß die oft ganz eng benachbarten Gallenwege des umschließenden Bindegewebes beteiligt wären. Hier ist besonders deutlich zu sehen, daß die Entwicklung innerhalb der Bindegewebskapsel und nicht aus dem Bindegewebe heraus ins Lebergewebe eindringend vor sich geht. Bei weiter fortgeschrittnen Zuständen ist erkenntlich, daß zwar nicht die Gallengänge zwischen diese absterbenden Zellreihen eindringen, wohl aber, daß überall das Bindegewebe zu sprossen beginnt, um den freiwerdenden Raum auszufüllen und die Zerfallsreste vollends zu durchsetzen und anzugleichen. So ist es zu verstehen, daß sich ausnehmend breite Bindege-

websbänder finden, die an manchen Stellen noch vereinzelte Leberzellen enthalten, umgeben von einem Kranz von Zerfallsbildern, andernorts aber ganze Haufen der blaßen, veränderten Zellen, die aber oft in ihrer Gesamtheit noch die halbmondförmige Leberzellinsel erkennen lassen, aus der sie hervorgegangen sind. Außerdem enthalten die Bindegewebsstreifen natürlich auch echte, sprossende Gallengänge. Sie sind aber von den Leberzellresten leicht zu unterscheiden. Denn während jene nie eine Lichtung zwischen sich schließen, ist hier stets eine deutliche Röhrenbildung kenntlich. Die Zellen sind dunkler gefärbt, Kern und Zelleib klar aufgebaut und scharf begrenzt, sodaß ein wesentlich andres Bild entsteht bei diesen lebenstüchtigen Gebilden gegenüber den wahllosen Zerfallserscheinungen der vom Kreislauf abgeschnittnen Leberzellen. Ueberall in der Umgebung dieser Umbau- und Zerfallsvorgänge ist Lebergewebe wie Bindegewebe reichlich von Rundzellen durchsetzt. So ist es verständlich, wenn unter dem Einfluß von abbauenden Blutzellen und angleichend wucherndem Bindegewebe schließlich nur eine gleichmäßige, dichte Narbe an Stelle der Leberzellinsel zurückbleibt. Das ist in weiten Bezirken zirrhotischer, adenomatöser Lebern der Fall, wo auf dem Querschnitt nur Adenomknoten zwischen mehr oder weniger breiten Bindegewebszügen liegen und das ursprüngliche Lebergewebe spurlos verschwunden ist.

Die Entwicklung der Adenome kann nun in zwei Richtungen weitergehen: schließlicher Zerfall und narbig-bindegewebige Angleichung, oder aber Umbildung zu einer selbständig wachsenden Geschwulst. Befassen wir uns zuerst mit dem einfachen Untergang der Adenome. Hat solch ein Knoten neugebildeter Leberzellen eine gewisse Größe erreicht, so beginnt vielfach die Blutversorgung mangelhaft zu werden. Ob die zahlreich zu beobachtenden Blutpfröpfe in den Gefäßen der Adenome dabei eine ursächliche Rolle spielen, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Ebensogut kann es sich um Folgeerscheinungen handeln, nachdem der Kreislauf durch andre Ursachen gestört wurde. Ob nun diese Pfröpfe als Ausguß abgeklemmter Gefäße entstanden oder von andern Stellen her eingeschwemmt worden sind ‚die Knoten beginnen von der Mitte her abzusterben, sodaß bald der

größte Teil des eingekapselten Feldes nur noch von Zelltrümmern erfüllt ist. Diese sind gelegentlich mit größeren Blutmengen vermischt, meist sind sie ziemlich stark grünlich gefärbt, was auch in diesem Zustand noch einmal auf die ursprüngliche Herkunft von Leberzellen hinweist. Sonst ist die Leberzellähnlichkeit bei solchen zerfallenden Knoten nur noch in den Randteilen erkennbar. Vom Rand aus beginnt auch das Bindegewebe in die Zerfallsmassen einzuwuchern, um es womöglich narbig umzuwandeln.

Bei diesem Untergang der Adenome entstehen stellenweise Gebilde, auf die noch besonders eingegangen werden muß. Und zwar handelt es sich um Bildungen, die dem ersten Anschein nach an Gallengangsquerschnitte erinnern und damit noch einmal die Frage auftauchen lassen, ob die Adenomknoten nicht doch zum Teil auf Gallengangswucherungen zurückzuführen seien. Die fraglichen Gebilde finden sich am Rande untergehender Adenomknoten, besonders in Fall 1. Hier läßt sich aber auch ihre Entstehung verfolgen, nicht aus Wucherungen der Gallenwege im benachbarten Bindegewebe, sondern aus den leberzellähnlichen Zellen des Adenoms. Die Lichtung enthält in den meisten Fällen Gallenfarbstoff. Dabei ist aber zu beobachten, daß es sich nie um Querschnitte ausgedehnter Gänge handelt, sondern daß immer nur ein blasenförmiges Gebilde angeschnitten wurde. Für die Entstehung bieten sich zwei Möglichkeiten. Es ist zu sehen, daß die Wandung der kleinen Blasen anfänglich immer mehrschichtig ist und also nicht dem Gallengangsepithel entspricht. An vielen Stellen ist zu erkennen, daß die Lichtung dadurch entsteht, daß die Zellen in der Mitte eines Zellhaufens absterben: statt des Gallenfarbstoffs enthält die Lichtung teils Zellen, die noch etwas Gestalt erkennen lassen, teils formlose Zerfallsmassen. Auf diese Weise ist die Entstehung besonders der unregelmäßigen Lichtungen zu erklären. Da es sich aber bei den Zellen um Abkömmlinge von Leberzellen handelt, so enthalten die Balken dementsprechend auch Gallenhaargefäße. Durch die gestörten Abflußverhältnisse staut sich die von den Adenomzellen gebildete Galle. Es ist also auch denkbar, daß die gallengangsähnlichen Querschnitte durch die Gallenstauung geblähte ursprüngliche Haar-

gefäße sind. Besonders für längere Querschnitte ist diese Entstehungsart als sehr wahrscheinlich anzunehmen. Demnach wären die beschriebnen Bilder in unsrem Fall in erster Linie auf Lückenbildung durch umschriebenen Gewebstod zurückzuführen. Wie die andern, so sind auch die Knoten mit diesen Gebilden von einer bindegewebigen Kapsel lückenlos umschlossen. Außer den schon besprochenen „gallengangsähnlichen Gebilden" enthält das Bindegewebe zwar auch echte, teilweise sprossende Gallengänge. Es ist aber an gar keiner Stelle zu sehen, daß diese Gallengangssprossen das Bindegewebe nach den Adenomknoten zu durchwachsen hätten und zu dem neugebildeten Lebergewebe in Beziehung getreten wären. Ein Zusammenhang zwischen den erwähnten blasenförmigen Querschnitten und den Gallenwegen der Bindegewebsstreifen ist vollends an keiner Stelle zu beobachten. Also kommen die echten Gallenwege als Ursprung für die fraglichen Stauungs- und Zerfallsbilder nicht in Betracht.

Im Gegensatz zu den hier beschriebenen Gebilden innerhalb der absterbenden Adenomknoten stehen Wucherungen der echten Gallengänge im Bereich der breiten Bindegewebsbänder. An manchen Stellen kann geradezu von Gallengangsadenomen gesprochen werden, so gehäuft liegen hier gewucherte, stark gewundne und erweiterte Gallengänge beisammen. Als echte Gallengänge sind sie ohne weiteres zu erkennen an Gestalt und Aufbau der Zellen und an dem unmittelbaren Zusammenhang mit den Gallenwegen der Nachbarschaft. Die Querschnitte werden von einer einschichtigen Lage bläulicher, blaßer, großkerniger Zellen gebildet, wie wir sie von unveränderten Gallenwegen kennen. Die Lichtung enthält Gallenfarbstoff. Irgendeine Beziehung dieser vereinzelten Gallengangsadenome zu den Leberzelladenomen besteht nicht. Die Wucherung beschränkt sich ausschließlich auf die breiten Bindegewebsbalken.

Während so unter verschiedenen Erscheinungen die Auflösung und teilweise Vernarbung der Adenome fortschreitet, lassen sich daneben im selben Knoten auf einmal ganz anders gerichtete Vorgänge erkennen (Fall 2): In den Randteilen beginnen die leberzellähnlichen Adenomzellen durchsetzend in die Bindegewebshülle einzuwuchern. Man hat den Eindruck, als werde das

begrenzende Bindegewebe Faser um Faser durch eindringende Adenomzellen aufgesplittert. Besonders an den größeren Knoten ist dabei auffallend, daß dieses selbständige Wachstum nur an einer einzigen Stelle des ausgedehnten Umfangs einsetzt. Hat sich die Geschwulst an einer solchen Stelle ein Stück weit in die Umgebung eingefressen, so scheint die Durchdringungskraft zu erlahmen: die Zellen, die zu solch einer Lücke aus dem ersten Knoten ausgewandert sind, schicken sich an, nun wieder verdrängend wachsend, einen Tochterknoten auszubilden. Manchenorts entstehen so zwar nur schmale, halbmondförmige Streifen in der breiten Kapsel des Ausgangsknotens, bis das durchsetzende Wachstum erneut weiterdrängt. Aber sehr vielfach ist es doch so, wenn das Adenomgewebe sich einmal durch eine Lücke sozusagen „Luft geschaffen hat", daß die weitere Ausbreitung ausschließlich verdrängend vor sich geht. Angesichts eines solchen Wechsels in der Wachstumsart ist man in der Tat versucht, von „malignen Adenomen" zu sprechen, weil eben tatsächlich überwiegend verdrängendes Wachstum besteht, das nur gelegentlich in einem „Anfall von Selbständigkeit" die einengende Kapsel sprengt. Aber die Bezeichnung „malignes Adenom" ist eigentlich in sich ein Widerspruch. Denn entweder wächst eine Neubildung verdrängend, ist also ein Adenom, oder sie wächst durchdringend und ist damit eben als Krebs zu bezeichnen. Besonders im vorliegenden Fall ist diese Bezeichnung durchaus abwegig. Denn neben dem durchsetzenden Wachstum zeigt sich schon in diesem noch verhältnismäßig „gutartigen" Zustand ein weiteres Hauptzeichen einer „bösartigen" Geschwulst, nämlich Geschwulstpfröpfe in den Blutgefäßen. Wir haben also in den beschriebnen Bildern den allerersten Anfang der Entstehung des Leberzellkrebses aus Adenomknoten vor uns.

Die Zellen unterscheiden sich in diesem Anfangszustand noch kaum von den Adenomzellen. Höchstens eine noch größre Vielgestaltigkeit der Zell- und Kernformen ist festzustellen. Auch sind die Zellen im allgemeinen noch kleiner, als die durchschnittlichen Adenomzellen. Die Teilungsbilder sind natürlich häufiger, dem rascheren Wachstum entsprechend. Vor allem in den neuen Knoten, wie sie hinter den beschriebnen Durchbruch-

stellen sich ausbilden, ist ein Unterschied kaum zu bemerken. Auch sind die Zellen immer noch einigermaßen in Reihen und Säulen geordnet. Die Zellen, die als Krebszellen bezeichnet werden müssen, sind in diesen Anfangszuständen auf die schmalen Durchbruchsstellen beschränkt. Bei Fall 3 tritt neben diese Anfangsbilder die ausgebildete, selbständige Krebswucherung. Ueberall auf den Schnitten finden sich in vielen Gefäßen Geschwulstpfröpfe. Damit ist sofort die Möglichkeit gegeben, daß durch abgerissene und verschleppte Teile in andern Leberteilen Absiedlungen entstehen, die eine vielfältige Krebsentstehung vortäuschen. Für manche Herde mag das zutreffen. Aber nach dem, wie die ersten Krebsanfänge oben beschrieben wurden, ist es klar, daß in der ganzen Leber, soweit sie zirrhotisch verändert ist und Adenomknoten aufweist, überall in unbeschränkter Zahl Krebsnester entstehen können. Schon in einem Gesichtsfeld lassen sich verschiedne Adenomknoten feststellen, in denen ganz offensichtlich unabhängig voneinander das selbständige Wachstum einsetzt. Ist die Geschwulst aber einmal in die Gefäße eingebrochen, so erfolgt die Ausbreitung mit erhöhter Geschwindigkeit und Heftigkeit. Von Geschwulstmassen ausgegossene Gefäße nehmen die seltsamsten Formen an und werden nach allen Seiten hin wahllos durchwuchert. Dringt dann die Geschwulst von da aus in die Leberzellinseln ein, so läßt sie allerdings in nichts mehr an den ursprünglichen Ausgangspunkt, die Adenome, denken.

Treffen so in demselben Schnitt — wie bei Fall 3 sehr häufig — die verschiedenen Erscheinungen zusammen, so ergibt dies die vielfältigsten Bilder und Zustände. Einmal haben wir das ursprüngliche Lebergewebe teils noch ordentlich erhalten, vielfach zu schmalen Inseln zusammengedrängt, meist reichlich mit Gallenfarbstoff durchtränkt, an vielen Stellen mit allen Zeichen beginnenden Zerfalls, als da sind stärkere Körnung des Zellleibs, verblassende Kerne, unscharfe Grenzen von Zelle und Kern, schließlich kernlose Zelleichen und gestaltlose Trümmerhaufen. Entwickelt sich diese Art des Untergangs der Leberzellen von der Mitte der Insel ausgehend, so treten dazu die mannigfachsten Zustände, wie sie der Untergang der randständigen Leberzellbälkchen als „gallengangsähnliche Gebilde“

entstehen läßt. Manche Leberzellinseln sind von einem ganzen Kranz dieser Bildungen umgeben. Andernorts sind in den breiten Bindegewebsbändern überhaupt nur noch solche Haufen erhalten, die wenige, kümmerliche Leberzellen in ihrer Mitte umschließen. Vervollständigt wird das wechselvolle Bild durch Adenomknoten, in denen sich, wie beschrieben, die gallengangsähnlichen, von Galle oder Zelltrümmern gefüllten, unregelmäßigen, blasenförmigen Querschnitte in den Randteilen zeigen. Dazu kommen noch verschiedene Erscheinungen des ausgebildeten Leberzellkrebses. Auf einem Schnitt zum Beispiel ist eine größere Lebervene getroffen. Die Lichtung ist erfüllt von einem Geschwulstpfropf, auf dem ein aufgelagerter, roter Blutpfropf beginnende bindegewebige Durchsetzung zeigt. Diese Geschwulstzellen zeigen eine ganz auffallende Aehnlichkeit mit regelrechten Leberzellen. Sie sind zwar durchweg kleiner und auch ziemlich vielgestaltig. Aber nach Färbung von Zelleib und Kern, nach dem Größenverhältnis der beiden Zellbestandteile entsprechen sie durchaus den regelrechten Zellen. Trotz der Mannigfaltigkeit der Formen springt die bezeichnende, vielkantige, scharf begrenzte Zellform sofort ins Auge. Diese Zellform ist dabei nicht etwa durch gegenseitige Druckeinwirkung entstanden. Denn mit mehr oder weniger großen freien Zwischenräumen erscheinen die Krebszellen locker hingestreut. Auch nicht die geringste Andeutung eines sinnvollen Aufbaus ist mehr zu erkennen. Diese deutlich leberzellähnliche Zellart scheint einem verhältnismäßig ruhigen Zustand zu entsprechen. (Es liegen aber auch hier viele Riesenzellen mit großen Kernklumpen.) Denn in den wuchernden Randgebieten verändern sich die Zellen zusehends. Die Menge des rosa gefärbten Zelleibs nimmt so sehr ab, daß schließlich nur noch ein ganz schmaler Saum um den verhältnismäßig großen, dunklen Kern übrigbleibt. Dadurch kommt auf dem Gesichtsfeld mehr die dunkelblaue Farbe der Kerne zur Geltung, ganz im Gegensatz zu den bisherigen Bildern, wo das Rosa des Zelleibs den Eindruck bestimmt. Mit ihren großen, blasigen, dunkel gefärbten Kernen gleichen die Zellen der Geschwulst durchaus denen eines Gallengangskrebses. In diesem Zustand höchster Unregelmäßigkeit und Unreife ließe sich daher auch wirklich

nicht mehr unterscheiden, ob es sich um einen Gallengangskrebs oder um einen Leberzellkrebs handelt, wenn nicht nach rückwärts Verbindungen bestünden zu Gebieten, die weniger unreif und noch leberzellähnlich sind. Die Geschwulst durchdringt alles, was in ihren Bereich kommt, Bindegewebe, Leberzellinseln, Blutgefäße. Manchmal gewinnt man den Eindruck eines wenigstens einigermaßen geregelten Aufbaus in Gestalt von kürzeren und längeren Zellreihen. Aber das kommt nur vereinzelt vor. Es überwiegt eine ziellose, wahllos wuchernde Verbreitung, ohne daß drüsenähnliche oder andere Bilder entstünden, die mit irgendeiner vergleichenden Bezeichnung belegt werden könnten. In dieser Art sind weite Bezirke der erkrankten Leber dicht durchsetzt. Ebensowenig wie die Herkunft aus Adenomzellen oder Gallengangszellen läßt sich in diesem fortgeschrittnen Zustand mehr unterscheiden, ob ein Krebsnest ursprünglich an der betreffenden Stelle entstanden ist oder ob der Herd eine Absiedlung darstellt, von einer entfernten Ursprungsstelle auf dem Blutweg oder aus einem durchwachsenen Blutgefäß verpflanzt. Beides kommt sicherlich nebeneinander vor. Die Hauptrolle spielt aber unbedingt die vielfältige Entstehung, wie sie dem dargestellten Entwicklungsweg des Leberzellkrebses entspricht.

Unter solchen Umständen endet jeder ordnungsgemäße Kreislauf. Deshalb finden sich nicht nur in unmittelbarer Nachbarschaft der verdrängenden Krebsgeschwulst mit Blut vermischte Zelltrümmer, sondern auch in bisher unversehrtem Lebergewebe stellt sich ausgedehnter Zelluntergang ein. Solche Herde, die in ihrer ganz zerstörten Mitte schon beginnende narbige Umwandlung aufweisen, breiten sich am Rande immer weiter aus, umgeben von einem breiten Saum von Rundzellen, die mit ausgetretenen roten Blutkörperchen die Räume zwischen den absterbenden Leberzellbälkchen ausfüllen. Diese Herde sind an dem blauen Ring oft schon mit bloßem Auge im gefärbten Schnitt erkennbar.

Das gewucherte Bindegewebe wird unter dem Einfluß der Krebsausbreitung noch vermehrt. Dadurch mag auch bei solchen fortgeschrittnen Fällen für manche Forscher der Eindruck entstanden sein, als sei der Krebs überhaupt zuerst dagewesen und die

ganze Bindegewebswucherung nur als Gegenäußerung und Folgeerscheinung aufzufassen. Besteht aber die Möglichkeit, wie in den beschriebnen Fällen die verschiednen Zustände zu verfolgen, so ist es klar, daß die Entwicklung in der hier angegebnen Richtung abläuft, das heißt, daß die erste Ursache für die Krebsbildung in einer Wucherung des Bindegewebes zu suchen ist, wie sie durch irgendwelche Schädigung des Lebergewebes ausgelöst wird.

Im Schrifttum ist überall zu lesen, daß bei Leberzellkrebs Absiedlungen in andere Organe sehr selten zu beobachten sind. Am frühsten werde durch Verschleppung auf dem Blutweg die Lunge befallen. Trotzdem es sich ganz besonders in Fall 3 (weniger in Fall 2) um eine ganz hemmungslos und rasch wuchernde, selbständige Geschwulst handelt, so konnte doch nirgends außerhalb der Leber ein Befund von abgesiedelten Nestern des Leberzellkrebses erhoben werden.

Anschließend soll nun der vierte Fall von primärem Leberkrebs beschrieben werden, der im Lauf des letzten Jahre im hiesigen Pathologischen Institut beobachtet wurde.

Fall 4. E. F., Flaschner, 24 Jahre alt. (Sekt. Nr. 219/35.)

Klinische Diagnose: Hepatolienaler Symptomkomplex, Pfortaderthrombose; Diapedeseblutung aus Darm-Hepatargie. Anämie.

Anatomische Diagnose: Primärer großer Leberkrebs bei Leberzirrhose. Hyperplasie der Milz. Ikterus der Leber. Starkes Lungenödem. Krebsmetastase im rechten Oberlappen. Lungenblutung.

Sektionsbefund: Leicht reduzierter Ernährungszustand. Keine Oedeme. In der Bauchhöhle kein fremder Inhalt, die Serosa der Bauchorgane glatt und glänzend. An der Vorderfläche desrechten Leberlappens Netzverwachsungen. Der Leberrand steht rechts etwa zwei Querfinger tiefer als der Rippenbogen. Leber stark vergrößert. Gewicht 3500 g. Oberfläche stark höckrig, besonders im Bereich des rechten Lappens. Der ganze rechte Lappen ist auf dem Schnitt durchsetzt von einer großen, harten, weißlichen Geschwulst, die größere und kleinere Ausläufer nach den linken Lappen fortstreckt und scharf begrenzt ist. An verschiedenen Stellen hat die Geschwulst die Kapsel durchwachsen. Das Lebergewebe im linken Lappen ist zu fest, grünlich-bräunlich, auf dem Schnitt läßt es eine zu grobe, etwas unregelmäßige Zeichnung erkennen. Gallenwege durchgängig und nicht erweitert. Gallenblase zart und mit brauner Galle gefüllt. Pfortader, Milzvene und v. mesent. sup. mit vollkommen zarter Wand. Ihr Inhalt flüssiges Blut. Lungen flüssigkeitsreich und schwer. Pleura überall glänzend. Auf der Schnittfläche überall Gewebsblutungen.

Im rechten Oberlappen auf der hinteren Seite dicht unter der Pleura ein etwa haselnußgroßer, grauroter Geschwulstknoten im Lungengewebe. Lymphknoten an der Leberpforte und am Pankreaskopf nicht vergrößert (Auszug aus dem Sektionsprotokoll).

Makroskopischer Befund: Die in Formalin aufbewahrte Leber ist im ganzen stark vergrößert. Der Ueberzug ist glatt und glänzend. Die Oberfläche ist in unregelmäßiger Weise von kleinen und größeren Erhebungen vorgebuckelt. An der Grenze zwischen beiden Lappen springt ein stark faustgroßer Knoten mit blumenkohlähnlicher Oberfläche vor. Auf dem Durchschnitt erkennt man im Bereich des linken Lappens eine gleichmäßige Zirrhose. Die Bindegewebsbänder sind grün gefärbt, die Leberzellinseln hanfkorngroß. Diesem Abschnitt entspricht eine kleinhöckrige Oberfläche. Gegen den rechten Lappen zu erscheinen in dem zirrhotischen Gewebe zunächst erbsengroße, weißliche Knoten, ohne scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung. Diese erbsengroßen Geschwulstbausteine legen sich im rechten Lappen zu immer größeren Verbänden zusammen, die schließlich an der rechten Kante das Lebergewebe vollständig ersetzen in Gestalt einer faustgroßen Geschwulstmasse. Das oben erwähnte blumenkohlartige Gebilde erweist sich auf dem Schnitt von drei hühnereigroßen Knoten zusammengesetzt. Die Geschwülste quellen über die Schnittfläche vor. Die Mitte dieser Knoten ist häufig krümelig zerfallen, mit stecknadelkopfgroßen Höhlen. Eine Grünfärbung im Bereich der Knoten ist nirgends vorhanden. Die Gefäße erscheinen zum Teil von Geschwulstpfröpfen erfüllt.

Mikroskopischer Befund: In großen Teilen der Leber ist die Zirrhose nur sehr wenig ausgeprägt. Die Schnittfläche durchziehen schmale Bindegewebsstreifen, die kaum einmal sprossende Gallengänge oder Rundzellen eingelagert enthalten. Das eingeschlossne Lebergewebe ist überwiegend noch regelrecht nach Farbe, Bau und Anordnung. Vielfach ist sogar noch der regelrechte Läppchenbau mit strahlenförmiger Bälkchenanordnung um die Blutader in der Mitte erhalten. Zahlreiche Fetttröpfchen sind eingelagert. In dieses Gewebe dringen überall regellose Geschwulstmassen ein. Diese bestehen aus dunklen Zellen nach Art der Gallengangsepithelien. Die Zellen sind

meist groß und vielgestaltig. Die Kerne sind sehr groß und blasig, sodaß vom Zelleib nur ein schmaler Saum übrigbleibt; der Kernfarbstoff ist in kleine Tröpfchen verteilt. Die Geschwulst pflanzt sich mit Vorliebe in Gefäßen fort, wobei nicht mehr zu unterscheiden ist, ob es ursprünglich Blut- oder Gallenwege waren. In kleinsten Gefäßen finden sich schon Geschwulstpfröpfe. Zum Teil sind die Gefäße zu ganz merkwürdigen Gebilden auseinandergedehnt. Dann folgt der Durchbruch in das umgebende Lebergewebe, das vielfach auf weite Bezirke hin ganz dicht durchwachsen wird. Die Geschwulstzellen ordnen sich dabei teilweise zu Strängen. Im allgemeinen läßt sich keine Ordnung im Aufbau erkennen. In den Geschwulstmassen ist nirgends, weder zwischen den Zellen, noch in den Zellen, Gallenfarbstoff abgelagert. In der unmittelbaren Umgebung dieser wuchernden Geschwulstherde besteht eine lebhafte Bindegewebswucherung, die in ganz unregelmäßigen Bändern und Streifen die Leberläppchen durchsetzt. In diesen Leberzellinseln zeigen sich vielfach Verdrängungserscheinungen. Es bestehen zahlreiche Blutungen, die alle Räume zwischen den einzelnen Leberzellbälkchen ausfüllen. Die Leberzellen selbst zeigen alle Zeichen eines fortschreitenden Zerfalls. In manchen Bezirken finden sich einheitlich durchscheinende Tröpfchen und völliger Zelluntergang. Die Gallenstauung ist ausgeprägt. An keiner Stelle ist ausgleichende Schwellung der Leberzellen oder gar Adenombildung zu beobachten.

Von den vorher zusammengestellten drei Fällen unterscheidet sich grundsätzlich der Fall 4, bei dem es sich nämlich um einen Gallengangskrebs handelt. Die Zellen der Geschwulst gleichen den Gallengangszellen, sind aber im ganzen außerordentlich vielgestaltig. Winzige Zellen liegen neben andern, die ein vielfaches an Größe besitzen. Meistens sind die Kerne so groß, daß vom Zelleib kaum noch etwas zu erkennen ist. Am häufigsten findet sich eine schmale Spindelform der Zellen angedeutet. Beide Zellteile sind mehr oder weniger kräftig blau gefärbt, sodaß die Geschwulst schon darin auf den ersten Blick sich unterscheidet von den leberzellähnlichen, rosa Zellen der andern Fälle. Die Kerne erscheinen blasig und länglich geformt. Der Kernfarbstoff ist zu einem ganz feinen Netzwerk aufgeteilt, im Gegen-

satz zum Leberzellkrebs, wo die Kerne im Verhältnis zum Zelleib kleiner und meistens rund sind und die Anordnung des Kernfarbstoffs eine deutliche Zusammenballung in einzle größere Körner zeigt. Jene von den Leberzellen stammenden Geschwülste haben am ehesten noch eine Neigung, einigermaßen geordnete Reihen und Säulen zu bilden. Viele Stellen scheinen sich dort in Ruhe zu befinden, während nur in verschieden breiten Randbezirken mit unregelmäßigeren Zellen das Wachstum selbständig weiterschreitet. Im vorliegenden Fall aber ist auch nicht die geringste Ordnung wahrzunehmen: alle Teile durchwuchern und zerstören mit gleicher Heftigkeit das benachbarte Gewebe. Es sind deshalb auch nicht wie beim Leberzellkrebs zwei verschiedne Erscheinungsformen der Zellen unterscheidbar. Denn trotz der Vielgestaltigkeit gehören im vorliegenden Fall doch alle Geschwulstzellen dem gleichen allgemeinen Zustand an.

Vorher war zu verfolgen, wie über verschiedene Uebergangszustände sich langsam die unreife Geschwulst ausbildet. Hier hat man den Eindruck, als ob sehr rasch eine Geschwulst von außen her in die Leber eindringe. Größe, Form und Farbe der Zellen lassen sofort an die Absiedlung eines Gallenblasenkrebses denken. Bei der Leichenöffnung wurde aber in der Nachschrift ausdrücklich vermerkt, daß die Gallenblase zart, die Gallenwege durchgängig und nicht erweitert seien. Es müssen deshalb in diesem Fall die Gallenwege mittlerer Größe, vielleicht im Bereich der Leberpforte, als Ausgangspunkt angenommen werden. Denn während die vielfältige Entstehung bei den Leberzellkrebsen deutlich zu verfolgen war, ist es hier offensichtlich, daß von einem einzelnen Ausgangsherde her die Geschwulst sich ausgebreitet hat. Wohl sind weite Bezirke der Leber ganz regellos und dicht durchwachsen. Aber auch ohne Reihenschnitte gelingt es fast für jeden Herd, als Ausgangsstelle ein durchwachsenes Gefäß festzulegen. Die ausdrückliche Bevorzugung der Gefäße ist auffallend. Selbst kleine Aeste sind schon von Geschwulstpfröpfen erfüllt. Dabei ist vielfach nicht mehr zu unterscheiden, ob es sich ursprünglich um Blut- oder Gallenwege handelte. Von der äußern Aehnlichkeit der Zellen mit Gallengangszellen abgesehen, ist es auch aus andern

Gründen einleuchtend, daß die Geschwulst in Fall 4 nicht auf Leberzellen zurückgeht. Das Lebergewebe zeigt nämlich an keiner Stelle Andeutungen von Adenomen oder sonst einer überstürzten Neubildung, die es rechtfertigen würde, davon die Geschwulst herzuleiten. Im Gegenteil, das Lebergewebe ist auf weite Strecken noch sehr gut erhalten: regelrechte Zellen setzen Bälkchen zusammen, die strahlenförmig auf die Mittelvene zustreben. Das Bindegewebe ist hier nur geringfügig vermehrt. In vielen Teilen trennen zwar etwas breitere Streifen die Leberzellinseln. Aber dieses Bindegewebe ist so locker und so zellreich, daß man sofort erkennt: es ist erst frisch gewachsen. Wo Zirrhose besteht, ist sie also ein so junger Vorgang, daß von seiten des Lebergewebes noch keine Gegenäußerung erfolgt ist. Demzufolge ist anzunehmen, daß in diesem Fall die Bindegewebswucherung mit der Krebsentwicklung nicht in ursächlichem Zusammenhang steht, sondern daß sie im Gegenteil als Folgeerscheinung aufzufassen ist, wenigstens insoweit es sich um ganz junges, wucherndes Bindegewebe handelt. Denn es ist doch so, daß die regelmäßige Antwort des Lebergewebes auf irgendeine Schädigung die Bindegewebswucherung ist, handle es sich um Verletzungen, tierische Schmarotzer, Kreislaufstörungen, oder aber, wie in unserem Fall, um eine eindringende Geschwulst, die zwar räumlich ihren Ursprung innerhalb der Leber hat, sich aber so auswirkt, als wüchse sie als Absiedlung eines außerhalb der Leber liegenden ersten Herdes. Es ist also in diesem Fall die bestehende Zirrhose durch das Hinzutreten der Krebsschädigung verstärkt worden, während kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Bindegewebswucherung und der Krebsentstehung besteht, wie in den drei Fällen von Leberzellkrebs.

Im Bereich vordringender Krebsmassen zeigt das Lebergewebe naturgemäß dieselben Bilder von Zerfall und Zelltod, wie in den drei Fällen von Leberzellkrebs: teilweise beginnen die Zellen in der Mitte der Leberzellinseln abzusterben, zum Teil erscheinen wieder am Rande die „gallengangsähnlichen Gebilde", wie sie vorher beschrieben wurden. Die oben dargelegte Entstehungsweise aus untergehenden Leberzellen wird hier noch einmal bekräftigt. Denn die jungen, lockern Bindegewebszüge enthalten

wohl stellenweise reichlich Rundzellen, aber nur äußerst spärliche Gallengangssprossen, sodaß diese hier vollends auszuschließen sind als Ursprung der genannten Zerfallsbilder.

Der Leberzellkrebs durchsetzt in unsren Fällen zwar auch die Gefäße, dringt aber, langsam wachsend, in erster Linie doch im Leber- und Bindegewebe weiter. — Bei dem außerordentlich unregelmäßigen, raschen und heftigen Wachstum der Gallengangsgeschwulst, die dazu noch in ganz ausgesprochner Weise die Ausbreitung entlang den Gefäßen bevorzugt, nimmt es also nicht Wunder, daß unter vier Leberkrebsen nur dieser Gallengangskrebs eine Absiedlung in der Lunge hervorrief. — Dieser Knoten konnte leider nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden. Nach den vorhandnen Angaben scheint er aber durchaus den Gewächsformen in der Leber entsprochen zu haben.

Zusammenfassung: Es werden drei Fälle von Leberzirrhose mit Adenomen und Krebsbildung im Zusammenhang dargestellt. Die Fälle bieten eine Entwicklungsreihe dar in dem Sinn, daß zuerst die Anfänge der Adenombildung zu beobachten sind. In einzelnen Knoten beginnt das bösartige Wachstum. Der dritte Fall zeigt den ausgebildeten Leberzellkrebs Es wird gezeigt, daß sowohl die Adenome, wie die Geschwulst aus sich selbst heraus wachsen, nicht durch Umwandlung benachbarter Leberzellen. Die Entstehung ist vielfältig über die ganze zirrhotische Leber verteilt. Als Ursache des Leberzellkrebses ist eine überstürzte Ergänzung durch Zirrhose zerstörten Lebergewebes anzusehen: dem neugebildeten Ersatz fehlt die Zügelung, die einen regelrechten Zellverband beherrscht. Dabei bleibt die Frage ungelöst, warum ein Knoten zu selbständigem Wachstum übergeht, der andre aber zurückgebildet und durch Bindegewebswucherung angeglichen wird. Eine große Rolle spielt auch in diesem Fall, wie bei jedem anderen Organ, eine gewisse Veranlagung und Krebsneigung, der nur eine weitre Schädigung zu begegnen braucht, um ein selbständiges Krebswachstum auszulösen. Anders ließe es sich nicht erklären, daß nur in einem ganz geringen

Hundertsatz der Fälle von zirrhotischen Leberveränderungen die Adenome Ausgangspunkt für unreife Gewächse werden.

Als 4. Fall ist ein Leberkrebs beschrieben, der von den Gallenwegen ausgeht. Dieses Gewächs wuchert bedeutend rascher und selbständiger, als die Leberzellkrebse. Die bestehende Zirrhose wird in diesem Fall nicht in ursächlichen Zusammenhang mit der Krebsgeschwulst gebracht.

Im Zusammenhang mit der Geschwulstbildung wird auf die gallengangsähnlichen Gebilde hingewiesen, die im Bereich von Leberzellinseln auftreten und als Zerfallserscheinungen des Lebergewebes ausgedeutet werden.

Angeführtes Schrifttum: Brault und Legry, Manuel d'Histol. Pathol. Dietrich, Allgem. Path. u. Path. Anat. (1935). Eggel, Beitr. z. path. Anatomie 30 (1901). Fischer, B., Virchows Arch. 174 (1903). Herxheim, Hdb. d. path. Anat. (1930). Holmer, Frankf. Z. f. Path. 37 (1929). Yamagiva, Virchows Arch. 206 (1911). Kimball, Beitr. z. path. Anat. 93 (1934). Oros, Beitr. z. path. Anat. 34 (1930). Ribbert, Geschwulstlehre (1914). Rössle, Hdb. d. path. Anat. (1930). Siegenbeck van Heukelom, Beitr. z. path. Anat. 16 (1894). Wegelin, Virchows Arch. 179 (1905).

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Aufgabe, Herrn Professor Dr. Dietrich meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die Ueberlassung des Themas der Arbeit und die Uebernahme der Berichterstattung.

Herrn Oberarzt Dr. Schmidt danke ich ebenfalls bestens für die Anleitung zu den praktischen Untersuchungen und der schriftlichen Ausarbeitung.

Lebenslauf.

Ich, Bernhard Zoller, bin am 18. 11. 1912 in Tuttlingen geboren als Sohn des Rechtsanwalts Walter Zoller und seiner Ehefrau Luise geb. Schnekenburger.

In Aalen besuchte ich von 1919 bis 1921 die Volksschule, von 1921 bis 1925 die Oberrealschule, von 1925 bis 1931 das Realgymnasium. Am 6. 3. 1931 erhielt ich in Aalen das Zeugnis der Reife.

Im SS. 1931 begann ich das Studium der Medizin in Tübingen, war im WS. 1931/32 in Berlin, seither wieder in Tübingen, wo ich am 14. 4. 1934 die ärztliche Vorprüfung beendigte. Nach dem SS. 1934 meldete ich mich zum freiwilligen Heeresdienst und diente vom 28. 10. 1934 bis zum 12. 10. 1935 bei der 14. I. R. Tübingen. Anschließend beendigte ich das klinische Studium in Tübingen, wo ich im Frühjahr 1937 das medizinische Staatsexamen abzulegen gedenke.